



Síntese de tetracetonas catalisada por $\text{Al}(\text{OH})_3$ e avaliação de seu potencial antitirosinase

Andreia Lima Amorin; Renan Leão D. de Arrelias; Adriana M. Ferreira; Ryan Ramos; David E. Q. Jimenez; Irlon M. Ferreira

*Laboratório de Biocatálise e Síntese Orgânica Aplicada. Universidade Federal do Amapá
renanleao01@gmail.com*

Palavras-Chave: Tetracetonas, tirosinase, docking molecular, hidróxido de alumínio.

Introdução

As reações de condensação aldólica são muito importantes na química orgânica porque levam à criação de novas ligações CC e muitos produtos de reações apresentam propriedades biológico-farmacêuticas, por exemplo, os derivados de tetracetonas que podem ser preparados usando aldeídos (alifáticos e aromáticos) e dimedona (Khan et al., 2006b).

As tetracetonas apresentam atividades como: antiviral (Jamison et al., 1990), anticâncer (Chimirri et al., 1999), asma (Magyar & Hell, 2019), antibacteriana (Khan et al., 2006b) e outras (Maharvi et al., 2008b). Isso é importante para demonstrar a necessidade do desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de tetracetonas aplicando condições de química verde.

Patel *et al.* (2024), relataram o uso de carvão ativado quimicamente a partir de casca de arroz como catalisador para compostos de tetracetonas entre 4-hidroxi cumarina/dimedona, derivados de aldeídos, EtOH:H₂O (1:1), condições de temperatura ambiente, 1 hora, obtendo rendimentos de 95-98%. Os derivados de tetracetonas apresentam valores interessantes de IC₅₀ contra células cancerígenas Hep-G2 (8,0385-10,2525 μM).

Thakur *et al.* (2021) desenvolveram um protocolo de síntese de tetracetonas utilizando 2-aminopirazina como catalisador, derivados de aldeídos aromáticos, dimedona e acrilonitrila como solvente, 80 °C, 2-3 horas, com rendimento de 90-97%. Os derivados de tetracetonas apresentam atividades antioxidantes: DPPH (17,96 a 93,77 mg), ABTS (0 a 61,68 mg) e TAC (0 a 63,5 mg).



Muniz *et al* 2024., estudando o uso de $\text{Al}(\text{OH})_3$ como catalisador para a síntese de tetracetonas entre derivados de aldeídos aromáticos, dimedona, água como solvente, 80 °C, 60 min, com rendimento de 52-97%. Alguns derivados de tetracetonas apresentam atividade antibacteriana contra bactérias Gram-negativas (*S. aureus* - ATCC-6539P) com valores de 31,25-250 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

A tirosinase é uma enzima metaloenzimática contendo cobre em seu centro ativo, desempenhando papel essencial na biossíntese da melanina. Sua atividade está envolvida na conversão da L-tirosina em L-DOPA e, subsequentemente, em dopaquinona, etapas críticas na formação de eumelanina e feomelanina. Dada sua relevância fisiológica e implicação em distúrbios pigmentares e câncer de pele, como o melanoma, a tirosinase tem se consolidado como alvo terapêutico relevante para o desenvolvimento de agentes despigmentantes e cosméticos antimelanogênicos.

Nesse cenário, os derivados de tetracetonas vêm ganhando destaque devido ao seu potencial inibitório frente à tirosinase. Estudos anteriores demonstraram que modificações estruturais, como a inserção de grupos metila ou fenólicos, aumentam significativamente a afinidade desses compostos pelo sítio ativo da enzima, muitas vezes superando o ácido kójico, inibidor amplamente utilizado. A compreensão das interações entre essas moléculas e a tirosinase pode ser aprofundada por meio do *docking* molecular, ferramenta computacional que permite prever, em nível atômico, a orientação e a afinidade de ligantes ao alvo enzimático.

Este estudo teve como objetivo sintetizar derivados de tetracetonas por metodologia verde, avaliar sua atividade inibitória contra a tirosinase por meio de ensaios *in vitro* e *docking* molecular.

Material e Métodos

Reagentes químicos

Os aldeídos 2-fluorobenzaldeído, 2-bromobenzaldeído, 2-nitrobenzaldeído, 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído, 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldeído, 2-(furan-2-il)benzaldeído, 4-metoxibenzaldeído, 4-metilbenzaldeído, 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona, o DMSO e o hidróxido de alumínio $\text{Al}(\text{OH})_3$ foram adquiridos na *Sigma-Aldrich* e utilizados sem purificação

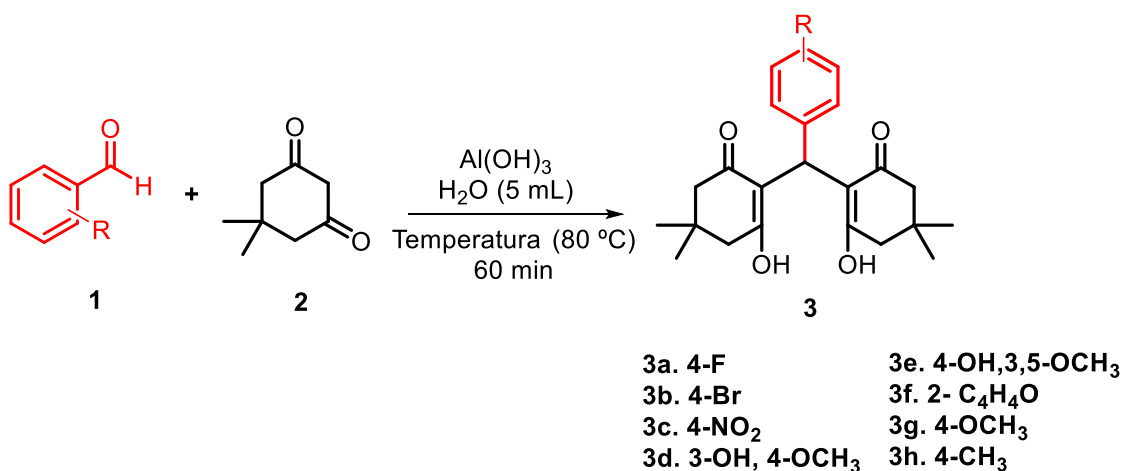


adicional. O clorofórmio deuterado (CDCl_3) foi adquirido pela *Cambridge Isotope Laboratories*.

Síntese de derivados de tetracetonas

A metodologia sintética foi aplicada conforme descrito por Muniz et al. (2024), utilizando-se 1 mmol de aldeído e 2 mmol de dimedona em 5mL de água, empregando o hidróxido de alumínio (10%) como catalisador. A reação foi mantida sob agitação orbital (500 rpm) e temperatura de 80°C durante 60 minutos (Figura 1), variando-se os aldeídos empregados (Tabela 2).

Figura 1. Síntese de tetracetonas funcionalizadas utilizando hidróxido de alumínio como catalisador.



Identificação e caracterização das substâncias sintetizadas

As análises de espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) foram realizadas em espectrômetro Shimadzu IRAffinity-1 (Shimadzu, São Carlos, Brasil) e as amostras foram preparadas na forma de pastilhas de KBr e analisadas na faixa espectral de 4000 a 400 cm^{-1} , com os resultados expressos em unidades de transmitância.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos em espectrômetros Agilent Technologies 500/54 Premium Shielded ou Agilent Technologies 400/54 Premium Shielded. Utilizou-se CDCl_3 como solvente, com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) foram reportados em partes por milhão (ppm) e referenciados tanto ao sinal do padrão TMS quanto ao solvente deuterado empregado.



Otimização e Docking Molecular

As estruturas químicas foram desenhadas e minimizadas no software *ChemSketch* pelo método de Mecânica Molecular (MM+) com campo de força inicialmente baseado na parametrização CHARMM (Brooks et al., 1983; Laxmi, 2017; Mweene & Muzaza, 2020). A estrutura cristalina da tirosinase humana (PDB ID: 5M8N) foi baixada do RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>), e utilizada para o estudo de docking molecular (Lai et al., 2017). A atribuição de protonação e estados tautoméricos dos ligantes, retirada de resíduos de moléculas de água e cofatores foram realizados com o programa Discovery Studio® v.16 (2008), enquanto os átomos de hidrogênio da proteína foram adicionados com PROPKA usando o pH fisiológico. Os ligantes controles usados nas simulações de docking molecular foram Mimosine (MMS) e Ácido Kójico (KA). As simulações de docking molecular foram realizadas através do servidor DockThor (<https://dockthor.lncc.br/v2/>) (Guedes et al., 2024). A qualidade de pontuação do docking do receptor-ligante foi avaliada com base na Raiz Quadrada do Desvio Médio (RMSD) entre o melhor score da pose de docking e o modo de ligação experimental do ligante cristalográfico.

Resultados e Discussão

Síntese de derivados de tetracetonas

Devido à importância biológica e química das tetracetonas, as propriedades dessas moléculas têm atraído crescente atenção em diversas áreas de pesquisa. Diversos métodos sintéticos já foram desenvolvidos, utilizando operações como piridina, hidróxidos metálicos, L-prolina, iodo molecular, $\text{HClO}_4\text{--SiO}_2$, nanopartículas de níquel, dentre outras, porém, apesar dos claros avanços, ainda se buscam por métodos mais eficientes e ambientalmente seguros para a obtenção de tetracetonas e seus derivados.

A síntese dos derivados de tetracetonas (3a–3h) foi conduzida em meio aquoso, utilizando-se hidróxido de alumínio como catalisador heterogêneo, a 80 °C durante 60 minutos. O uso de água como solvente representa uma estratégia alinhada aos princípios da química verde por ser ambientalmente segura. Conforme esperado para as reações de condensação de Knoevenagel, a utilização de um solvente prótico como a água foi capaz de aumentar a eficiência da reação devido a sua capacidade de estabilizar os intermediários iônicos formados



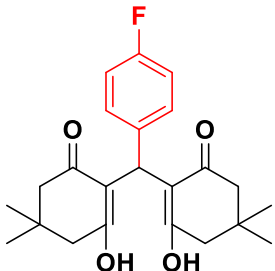
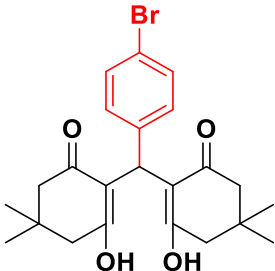
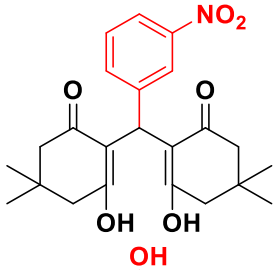
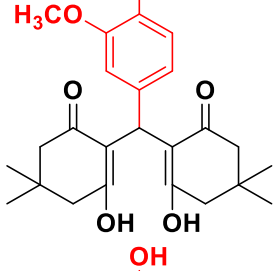
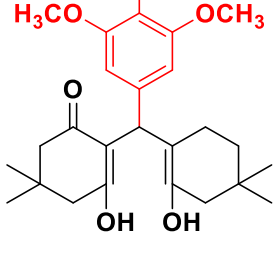
após a desprotonação do composto, onde tal efeito é evidenciado nos rendimentos superiores a 50% na síntese de 6 das 8 moléculas estudadas (tabela 1).

A temperatura empregada favoreceu a taxa de reação visto que ela auxilia na promoção do ataque nucleofílico da enolato de dimedona ao aldeído. No entanto, embora essas condições sejam geralmente eficientes, observou-se variabilidade significativa nos rendimentos dos produtos, oscilando de 44,22% a 95,29%.

Embora tempo (60 min) e temperatura (80 °C) tenham permanecido constantes, a natureza eletrônica e estérica dos aldeídos exerceu papel crucial no desempenho da síntese. Dentre os compostos obtidos, **3a** (48,55%) e **3g** (44,22%) apresentaram os menores rendimentos, onde as características eletrônicas dos grupos substituintes dos aldeídos utilizados podem ter influenciado diretamente nos resultados.

No presente estudo, observou-se que aldeídos contendo grupos retiradores de elétrons, como nitro ($-\text{NO}_2$) e cloro ($-\text{Cl}$), levaram a baixos rendimentos, o que pode ser atribuído à baixa acidez do $\text{Al}(\text{OH})_3$, que não promove ativação eficiente da carbonila nesses substratos. Esse comportamento difere de alguns relatos utilizando catalisadores sólidos fortemente ácidos (como $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ ou PPA-SiO_2), nos quais substituintes retiradores, como o grupo nitro, resultaram em conversões mais rápidas e altos rendimentos (KHOUeirY et al., 2012). Assim, os resultados aqui obtidos são coerentes quando se considera a diferença na força catalítica, visto que o $\text{Al}(\text{OH})_3$ atua de forma eficaz em substratos mais ativados, enquanto aldeídos desativados requerem catalisadores mais fortes ou técnicas de ativação adicionais (KHURANA; KUMAR, 2009).

Tabela 1. Síntese de tetracetonas (**3a-3h**) catalisada por $\text{Al}(\text{OH})_3$, em água (80 °C a 60 min).

Produto	Estrutura	Rendimento (%)	Ponto de fusão. exp. (°C)	Ponto de fusão literatura (°C)
3a		48,55	179-182	182-184
3b		86,51	167-170	170-174
3c		82,94	187-193	187-190
3d		66,00	203-205	201-205
3e		95,29	203-206	203-205

3f		76,76	175-180	172-175
3g		44,22	210-211	218-220
3h		69,20	--	141-143

Por outro lado, compostos como **3e** (95,29%) e **3b** (86,51%) apresentaram rendimentos elevados. Nestes casos, os aldeídos possuíam grupos doadores de elétrons, como metila e metoxila, que aumentam a densidade eletrônica sobre o anel aromático e, por ressonância/indução, intensificam a polarização do grupo carbonila. Esse efeito eletrônico favorece a etapa inicial de condensação da dimedona, resultando em maior eficiência reacional (KASSIM et al., 2010; KHURANA; KUMAR, 2009). Além disso, a solubilidade desses aldeídos em meio aquoso pode ter contribuído para o alto desempenho, uma vez que, em sistemas heterogêneos, a compatibilidade de fases exerce papel determinante no rendimento global (BASHA; KUMAR; RAO, 2016; YADAV et al., 2004). Trabalhos utilizando líquidos iônicos também reportaram que aldeídos contendo substituintes doadores de elétrons conduzem a rendimentos elevados e tempos reacionais reduzidos (KASSIM et al., 2010; HASSANKHANI; GHANBARI; KOROOSHI, 2023).

Ademais, o uso do $\text{Al}(\text{OH})_3$ como catalisador é relevante por seu caráter ecológico e reutilizável, já demonstrado em diversas sínteses heterocíclicas (SAVANT; SONAWANE, 2020; PRADHAN et al., 2019). Contudo, sua menor acidez o torna menos eficiente para substratos desativados, sugerindo a necessidade de otimizações futuras.



Dados analíticos experimentais

Todos os compostos foram caracterizados por FT-IR, RMN ^1H e ^{13}C .

Docking molecular

Os resultados da validação dos protocolos de simulações de docking molecular foram considerados satisfatórios, uma vez que a sobreposição (pose+orientação+torção) relativa do ligante cristalográfico (modelo experimental) e do ligante acoplado (Pose de docking-modelo teórico) foram considerados similares. Recuperando as poses do ligante cristalográfico e melhor pose obtida no docking molecular foi possível realizar o cálculo da raiz quadrada do desvio quadrático médio (RMSD), isto é, a medida da distância média entre átomos de duas moléculas que foi de 1.235 Å (**Figura S1- Material suplementar**). Dessa forma, a literatura específica que quando os valores de $\text{RMSD} \leq 2$ Å, o protocolo de docking é considerado satisfatório por apresentar similaridade ao modelo experimental (Bastos et al., 2024; F. de Araújo et al., 2025; Njue et al., 2024).

A tirosinase é a enzima limitante da velocidade na via biossintética da melanina, catalisando tanto a hidroxilação da tirosina em 3,4-diidroxifenilalanina (DOPA) quanto a oxidação da DOPA em dopaquinona. Em razão desse papel central, a tirosinase tem sido amplamente reconhecida como um alvo estratégico no desenvolvimento de inibidores da melanogênese (Lai et al., 2017; Rosa et al., 2021). A Proteína 1 relacionada à tirosinase (TYRP1) liga-se a substratos e inibidores típicos de tirosinase, e é importante ressaltar que a L-tirosina e o análogo de L-DOPA, L-MMS, não interagem diretamente com os íons de zinco, mas seus grupos hidroxila e ceto aromáticos estão ligados por ligação de hidrogênio à molécula de água que forma a ponte entre os dois íons de zinco. Interações adicionais incluem interações de empilhamento aromático compensado com His381 e interações de ligação de hidrogênio de seu grupo carboxilato com Arg374 e Ser394. A densidade eletrônica da L-MMS é mais bem definida do que a da L-tirosina, sugerindo que as interações do grupo e-hidroxila aumentam a afinidade de ligação da MMS.



A pose de docking molecular obtida (Figura 2) possibilitou analisar que o MMS se liga aos resíduos de aminoácidos no sítio de ligação da tirosinase humana, comparada a pose cristalográfica. No sítio de ligação, as interações observadas estão em torno da α -hélice entre os resíduos de aminoácidos His381-Ser394 e na β -folha entre os resíduos de aminoácidos Tyr362, Arg374, Thr391. No MMS é possível observar ligações de hidrogênio com os resíduos Tyr362, Thr391 e Ser394.

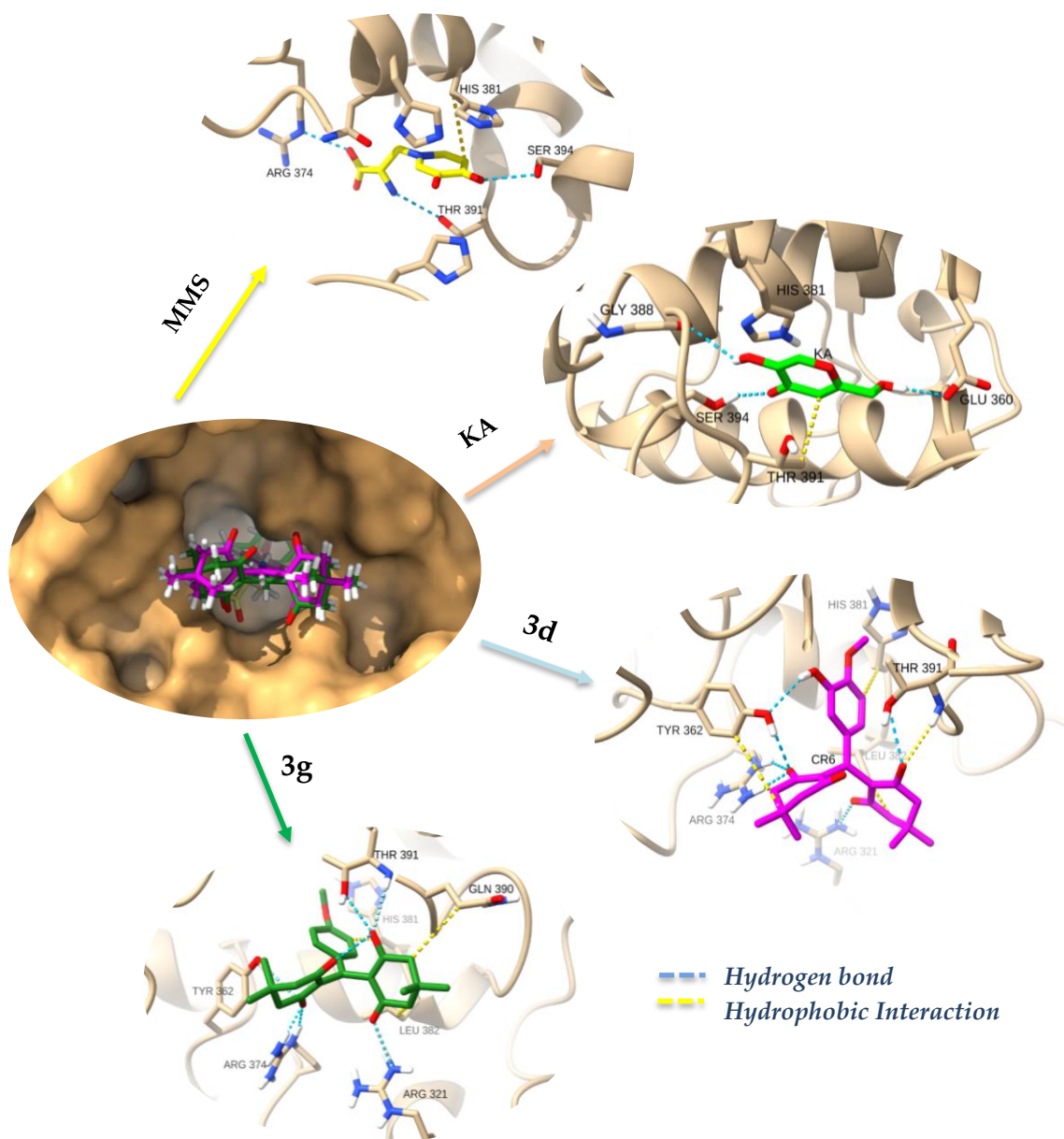
Os inibidores mais bem avaliados em termos de afinidade de ligação foram **3g** e **3d**, nos quais as interações foram similares as observadas nos controles MMS e Kojic acid para os resíduos de aminoácidos de Tyr362, Arg374, His381, e Ser394, sendo que essas contribuições de interação corroboram com os dados da literatura para classificação de potenciais constituintes ativos anti-melanogênicos (Kagotani et al., 2020; Lai et al., 2017; Luo et al., 2022), conforme Tabela 2.

O potencial ligante **3g** (Figura 2 e Tabela 2) apresentou melhor valor de afinidade de ligação (-8.391 kcal/mol), seguido do **3d** (-8.229 kcal/mol) que são bons inibidores da tirosinase, tendo uma variação de ± 0.891 kcal/mol e ± 0.279 kcal/mol em relação ao MMS, respectivamente.

Tabela 1-Valores de afinidade de ligação no receptor da tirosinase humana.

Molecules	Binding Affinity (kcal/mol)
MMS	-7.500
KA	-7.254
3a	-8.007
3b	-8.111
3c	-7.478
3d	-8.229
3e	-7.729
3f	-7.296
3g	-8.391
3h	-8.103

Figura 2- Interações dos controles MMS, Kojic acid e os potenciais inibidores **3d** e **3g** com sítio de ligação da tirosinase humana.



No ligante **3g** é possível observar interações do tipo hidrofóbica com os resíduos de aminoácidos de His381, Leu382 e Gln390 e ligações de hidrogênio com Arg321, Tyr362, Arg374 e Thr391. As interações no sítio de ligações atribuem alta estabilidade que contribuem para o posicionamento favorável do ligante por meio de interações hidrofóbicas e empilhamento π - π .



Conclusões

Este estudo demonstrou com sucesso a viabilidade de uma metodologia de síntese verde para derivados de tetracetonas, utilizando água como solvente e hidróxido de alumínio como catalisador, sob condições brandas. A maioria dos compostos foi obtida com rendimentos moderados a excelentes, confirmando a aplicabilidade do protocolo. As variações observadas no rendimento foram atribuídas principalmente à natureza eletrônica dos grupos substituintes nos aldeídos aromáticos, influenciando diretamente a reatividade do carbono carbonílico e, portanto, a eficiência da condensação com dimedona.

Adicionalmente, os derivados sintetizados foram submetidos a ensaios de docking molecular, nos quais os compostos **3d** e **3g** se destacaram com elevada afinidade pela tirosinase humana, superando inclusive o ácido kójico e a mimosina. Esses dados indicam forte potencial inibitório dessas moléculas frente à melanogênese.

A redução de pigmentação observada nos embriões tratados sugere um efeito antimelanogênico *in vivo*, o que reforça o potencial desses derivados como candidatos para o desenvolvimento de agentes despigmentantes e cosméticos funcionais.

Portanto, os resultados aqui apresentados contribuem para o avanço na síntese de compostos bioativos por rotas ambientalmente sustentáveis, aliando rendimento sintético, segurança toxicológica e atividade biológica promissora.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPQ (No. 402635/2023-0; 445078/2024-3 e 444009/2024-8) pelo apoio financeiro.

Referências

BASTOS, R. S., DE AGUIAR, C. P. O., CRUZ, J. N., RAMOS, R. S., KIMANI, N. M., DE SOUZA, J. S. N., CHAVES, M. H., DE FREITAS, H. F., PITA, S. S. R., & SANTOS, C. B. R. DOS. (2024). Rational Approach toward COVID-19's Main Protease Inhibitors: A Hierarchical Biochemoinformatics Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(12). <https://doi.org/10.3390/ijms25126715>

BROOKS, B. R., BRUCCOLERI, R. E., OLAFSON, B. D., STATES, D. J., SWAMINATHAN, S., & KARPLUS, M. (1983). <sc>CHARMM</sc> : A program for



macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *Journal of Computational Chemistry*, 4(2), 187–217. <https://doi.org/10.1002/jcc.540040211>

CHIMIRRI, A., GITTO, R., & ZAPPALÀ, M. (1999). AMPA receptor antagonists. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 9(5), 557–570. <https://doi.org/10.1517/13543776.9.5.557>

ĐORĐIĆ, M., MATIĆ, I. Z., FILIPOVIĆ-LJEŠKOVIĆ, I., DŽODIĆ, R., ŠAŠIĆ, M., ERIĆ-NIKOLIĆ, A., VULETIĆ, A., KOLUNDŽIJA, B., DAMJANOVIĆ, A., GROZDANIĆ, N., NIKOLIĆ, S., PRALICA, J., DOBROSAVLJEVIĆ, D., RAŠKOVIĆ, S., ANDREJEVIĆ, S., & JURANIĆ, Z. (2012). *Immunity to melanin and to tyrosinase in melanoma patients, and in people with vitiligo*. <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/12/109>

F. DE ARAÚJO, I., S. RAMOS, R., J. S. MATOS, M., B. R. DOS SANTOS, C., RAMESHRAD, M., N. P. SOUTO, R., & M. FERREIRA, I. (2025). Natural Products Diversity from Genus *Aspergillus*: A Bioinformatics Study for Insecticidal Activity against the *Aedes aegypti* Vector. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20240161>

GUEDES, I. A., PEREIRA DA SILVA, M. M., GALHEIGO, M., KREMPSE, E., DE MAGALHÃES, C. S., CORREA BARBOSA, H. J., & DARDENNE, L. E. (2024). DockThorVS: A Free Platform for Receptor-Ligand Virtual Screening. *Journal of Molecular Biology*, 436(17). <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2024.168548>

JAMISON, J., KRABILL, K., HATWALKAR, A., JAMISON, E., & TSAI, C. (1990). Potentiation of the antiviral activity of poly r(A-U) by xanthene dyes. *Cell Biology International Reports*, 14(12), 1075–1084. [https://doi.org/10.1016/0309-1651\(90\)90015-Q](https://doi.org/10.1016/0309-1651(90)90015-Q)

KAGOTANI, K., NAKAYAMA, H., ZANG, L., FUJIMOTO, Y., HAYASHI, A., SONO, R., NISHIMURA, N., & SHIMADA, Y. (2020). Lecithin-Based Dermal Drug Delivery for Anti-Pigmentation Maize Ceramide. *Molecules*, 25(7), 1595. <https://doi.org/10.3390/molecules25071595>

KHAN, K. M., MAHARVI, G. M., KHAN, M. T. H., JABBAR SHAIKH, A., PERVEEN, S., BEGUM, S., & CHOUDHARY, M. I. (2006B). Tetraketones: A new class of tyrosinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(2), 344–351. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2005.08.029>

LAI, X., WICHES, H. J., SOLER-LOPEZ, M., & DIJKSTRA, B. W. (2017). Structure of Human Tyrosinase Related Protein 1 Reveals a Binuclear Zinc Active Site Important for Melanogenesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 56(33), 9812–9815. <https://doi.org/10.1002/anie.201704616>



- LAXMI, K. (2017). Chemscketch Study of Phenobarbital: An Antiepileptic Drug. *International Journal of Computational and Theoretical Chemistry*, 5(3), 25. <https://doi.org/10.11648/j.ijctc.20170503.11>
- MAGYAR, Á., & HELL, Z. (2019). Simple and efficient synthesis of 2,2'-arylmethylenebis(3-hydroxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexene-1-one) derivatives. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*, 150(12), 2021–2023. <https://doi.org/10.1007/s00706-019-02515-2>
- MAHARVI, G. M., ALI, S., RIAZ, N., AFZA, N., MALIK, A., ASHRAF, M., IQBAL, L., & LATEEF, M. (2008A). Mild and efficient synthesis of new tetraketones as lipoxxygenase inhibitors and antioxidants. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 23(1), 62–69. <https://doi.org/10.1080/14756360701408754>
- MUNIZ, R., MATOS, M. J., OLIVEIRA, A. DE N. DE, PORTO, A. L. M., POKUTSA, A., OLIVEIRA, F. F., JIMENEZ, D. E. Q., & FERREIRA, I. M. (2024). “Green” Synthesis of Substituted Tetraketones with Prominent Bactericide Effect. *Current Organic Chemistry*, 29(2), 119–126. <https://doi.org/10.2174/0113852728310688240711064139>
- MWEENE, P., & MUZAZA, G. (2020). Implementation of Interactive Learning Media on Chemical Materials. *Journal Educational Verkenning*, 1(1), 8–13. <https://doi.org/10.48173/jev.v1i1.24>
- NJUE, A. W., OMOLO, J., RAMOS, R. S., SANTOS, C. B. R., & KIMANI, N. M. (2024). Ergostanes from the mushroom *Trametes versicolor* and their cancer cell inhibition: *In vitro* and *in silico* evaluation. In *Steroids* (Vol. 212). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2024.109511>
- PATEL, G., PATEL, A. R., KAHAR, N., KUMAR, M., DAS, U., SETH, R., & BANERJEE, S. (2024). Rice Husk Derived Activated Carbon-Catalyzed Synthesis of Coumarin Derivatives: Study of Anti-Cancer Activity. *ChemistrySelect*, 9(37), e202401457. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/slct.202401457>
- ROSA, G. P., PALMEIRA, A., RESENDE, D. I. S. P., ALMEIDA, I. F., KANE-PAGÈS, A., BARRETO, M. C., SOUSA, E., & PINTO, M. M. M. (2021). Xanthones for melanogenesis inhibition: Molecular docking and QSAR studies to understand their anti-tyrosinase activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 29, 115873. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115873>
- THAKUR, D., KAUR, M., MALHI, D. S., GARG, S., SHARMA, A., & SOHAL, H. S. (2021). 2,2'-(Arylmethylene)bis(3-hydroxy-5,5-dimethylcyclohex-2-enone) crystals formation via atom economy reaction and their antioxidant activity. *Monatshefte Fur Chemie*, 152(5), 537–543. <https://doi.org/10.1007/s00706-021-02767-x>